

POSTMENOPUZAL ÖSTROJEN REPLASMANININ OSTEOPOROZU ÖNLEMEDEKİ ETKİSİ

Serbülent ORHANER¹, Füsün EZGÜ², Füsün VAROL¹, Sibel PEKDEMİR³
Ercan SEVİNÇ³, Turgut YARDIM⁴

ÖZET

Serum estradiol (E₂) ve L1, L2, L3 ve L4 lumbar vertebra seviyesinde kemik mineral dansite değerleri postmenopozal dönemde 60, premenopozal dönemde 20 olmak üzere toplam 80 olguda değerlendirildi. Postmenopozal dönemde yer alan olgu 3 tedavi grubuna ayrıldı. İlk gruba 0.625-1.25 mg/gün oral konjuge östrojen, ikinci gruba 3 günde bir 4 mg transdermal östrojen uygulanırken üçüncü gruba ise, hiç bir tedavi verilmedi. Tedavi her iki grupta en az bir yıl uygulandı. İlaç verilmeyen gruptaki postmenopozal olgular ile premenopozal dönemdeki olgular osteoporoz değerleri açısından kontrol grubu olarak alındı. Oral östrojen verilen gruptaki olguların kemik mineral dansitesi ortalama 332.95 ± 24.83 mg/cm³ ve serum E₂ değeri ortalama 79.12 ± 22.63 pg/ml, transdermal östrojen kullanılan gruptaki olguların kemik mineral dansitesi ortalama 300.82 ± 28.00 mg/cm³ ve serum E₂ değeri ortalama 53.89 ± 21.51 pg/ml ve hiç östrojen replasmanı yapılmayan grupta ise kemik mineral dansitesi ortalama 2.34 ± 29.28 mg/cm³ ve serum E₂ değeri ortalama 24.16 ± 14.31 pg/ml olarak bulundu. Premenopozal dönemdeki olgularda kemik mineral dansitesi 354.00 ± 27.08 mg/cm³ idi. Kemik mineral dansitesinin oral östrojenlerle replasman yapılan grupta en iyi şekilde korunduğu gözlemlendi. Transdermal östrojen replasmanı yapılan grupta ise kemik mineral dansiteleri hiç ilaç kullanılmayan gruba göre daha iyi korunmuş olmasına karşın, oral östrojen kullanımına göre daha düşük düzeylerdeydi. Hiç östrojen kullanılmayan grupta ise gerek serum E₂, gerekse kemik mineral dansiteleri diğer gruplara göre düşük düzeylerde idi. Sonuç olarak postmenopozal dönemde kullanılan östrojen uygulamasının kemik mineral dansitelerini korumada ve osteoporozu önlemede faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, osteoporoz, östrojen replasman tedavisi

SUMMARY

THE IMPACT OF POSTMENOPAUSAL ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY ON OSTEOPOROSIS

Serum concentrations of estradiol and bone mineral densities in the spine at the levels of L1, L2, L3, and L4 lumbar vertebrae were studied in a total of 80 cases, as 60 post-

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Yardımcı Doçenti

2 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Uzmanı

3 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Araştırma Görevlisi

4 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

menopausal and 20 premenopausal women. Postmenopausal women were allocated to three treatment groups:

1. Continuous oral conjugated estrogens (0.625-1.25 mg/day) combined with sequential progestins days (17-28) (N = 20).
2. Continuous transdermal estrogens (50 µg/day) combined with sequential progestins (N = 20).
3. Control group with no estrogen treatment (N = 20).

Another premenopausal women group (N = 20) also were selected as a control group with no hormone treatment.

Bone mineral densities in the spine were measured as 332.95 ± 24.83 mg/cm² in oral estrogen group, 300.82 ± 28.00 mg/cm² in transdermal estrogen group, 234.00 ± 29.28 mg/cm² in postmenopausal control group, 354.00 ± 27.08 mg/cm² in premenopausal control group. Whereas serum concentrations of estradiol were 79.12 ± 22.63 pg/ml for oral estrogen group, 53.89 ± 21.51 pg/ml for transdermal estrogen group, and 24.16 ± 14.31 mcpqg/ml for postmenopausal control group. Oral estrogen replacement therapy appeared to be more effective than transdermal estrogens for preventing postmenopausal osteoporosis. Although transdermal estrogens were able to protect bone loss, bone mineral densities in transdermal group were lower than those in oral estrogen group. In conclusion, estrogen therapy is useful to prevent postmenopausal bone loss and osteoporosis.

Key Words: Menopause, osteoporosis, estrogen replacement therapy

GİRİŞ

Menopoz ile birlikte östrojen düzeyleri giderek azalır. Östrojen seviyelerinin azalması ile birlikte osteoporoz riski de artmaya başlar. Kemik kitlesinin azalması sonucu iskeletin travmaya karşı koyabilme yeteneği azalır ve travmaya maruz kalan kemik kolayca kırılır. Bu kırıklar içinde en ciddi olanı kalça kemiği kırıklarıdır. Bunlar % 20 oranında yatak bağımlılığı ve % 20 oranında da ilk bir yıl içerisinde ölüme yol açarlar (1). Dünyada yaklaşık 200 milyon kişide osteoporozis olduğu, her yıl 700.000 yeni olgunun bu sayıya eklendiği, mortalitenin 27.2/100.00 dolaylarında bulunduğu ve her yıl yaklaşık 30.000 kişinin bu nedenle kaybedildiği göz önüne alınırsa olayın ne kadar ciddi bir sağlık sorunu olduğu kolayca anlaşılır (1).

Postmenopozal osteoporozun etyolojisinde östrojen eksikliğinin bulunduğu bilinmektedir. 1988 yılında Eriksen ve arkadaşları (2) osteoblastlarda östrojen reseptörlerinin varlığını göstererek, östrojenin iskelet üzerinde dolaysız etkileri olabileceğini vurgulamışlardır.

Yapılan klinik çalışmalarda da östrojen replasman tedavisinin kemik kaybını geciktirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar ışığında postmenopozal osteoporozun geçmişte kalmış bir hastalık olacağı umut edilmektedir. Östrojen oral, subkutan, perkutan ve transdermal uygulanabilir. Ancak, kullanılacak östrojenin hangi yolla ve ne kadar süreyle verileceği konusu hala tartışmalıdır.

Bu çalışma oral kullanılan östrojenler ile transdermal kullanılan östrojenlerin kemik mineral dansiteleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmak amacıyla prospektif, randomize ve kontrollü olarak planlanıp, gerçekleştirildi.

MATERYAL VE METOD

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 1.1.1993-1.11.1992 tarihleri arasında başvuran yaşları 32-56 arasında değişen 60 postmenopozal ve yaşları 38-48 arasında değişen 20 premenopozal olgu araştırma kapsamına alındı. En az 6 aydır adet görmeyen ve postmenopozal dönemde olduğu kesinleşmiş 60 olgu 3 gruba ayrıldı.

Postmenopozal dönemdeki ilk gruba (1 inci grup) oral östrojen (tercihan konjuge östrojen 0.625-1.250 mg/gün) verildi. İkinci grup transdermal estradiol ile tedavi edildi (Estraderm TTS 50µg/gün). TAH+BSO geçirenlerde östrojen tedavileri sürekli olarak yapıldı. Bu olgulara ayda 10 gün süreyle 10 mg/gün medroksi progesteron asetat (MPA) eklendi. Operasyon geçirmeyen olgularda ise 21 gün süreyle verilen östrojen tedavisinin son 10 gününde 10 mg/gün medroxy progesteron acetate ek olarak verildi. Yedi günlük bir aradan sonra ilaçlar tekrar başlandı. Östrojen verilmeyen postmenopozal dönemdeki 3 üncü grup ile premenopozal olgulardan oluşan 4 üncü grup kontrol olarak kullanıldı.

Hastaların yaş, boy, kilo, sigara alışkanlıkları kaydedildi. Kemik dansiteleri eş zamanlı olmayan yöntem kullanılarak Toshiba 300TCT.S, 120 KV, 11mA'lık kompüterize tomografi cihazı ile, 4.5 sn'de, 10 mm kesitte çekimler yapıldı. Lateral skenogram alınarak L₁, L₂, L₃, L₄ vertebra orta bölgelerinden geçen birer kesit alındı. Aletin kendi kalibrasyon fantomu her ölçümden önce ve sonra tekrar ayarlandı. Her kesitteki vertebra için trabeküler kemik kısmının ve fantomun Hounsfield ünit (HÜ) cinsinden değeri bulundu. Bilinen referans dansite standartlarına uygun

K_2HPO_4 , 50 mg/ml, 100 mg/ml, 200 mg/ml konsantrasyonlardaki solüsyonlar hazırlanıp saf suyla birlikte HU cinsinden değerleri bulundu. Eldeki veriler aşağıdaki formüle konularak kemiğin mg/cm³ cinsinden değerleri elde edildi (3, 4).

$$Hcb = Sb \cdot MINcb + Hw$$

$$Hcb = \text{Kemiğin HÜ cinsinden dansitesi}$$

$$Sb = \text{eğim} = 1$$

$$MINcb = \text{mg/cm}^3 \text{ cinsinden değeri}$$

$$Hw = \text{Suyun HÜ cinsinden değeri} = -1$$

Yukarıdaki formüle göre çizilen grafiğin 0 kordinatını kesim noktası -125 olduğu için HU cinsinden değerler MINcb'den bu değer kadar küçük çıkmıştır.

E₂ değerleri Estradieol Coat-A,Count kitleri kullanılarak solid-phase 125 I radioimmunoassay yöntemi ile Diagnostic produce counter (DPC) aleti kullanılarak ölçüldü.

Sonuçlar NCSS (Number Cruncher Statistical Systems, 4.21, Utah) istatistik yazılımı ile değerlendirildi. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arası fark Mann-Whitney testi ile, grup içi farklılıklar Wilcoxon testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Postmenopozal dönemde östrojen kullanmayan olguların yaşları östrojen kullanan gruplara ve premenopozal gruba göre anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0.01$). Diğer gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Menopoz süreleri de östrojen kullanmayan grupta diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.01$). Östrojen kullanan gruplar arasında bu yönden bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Gruplar arasında kilo, boy, vücut-kütle indeksi (VKİ) yönünden birbirleriyle anlamlı farkları yoktu ($p > 0.05$). Hiç bir grupta anlamlı derecede sigara kullanımı yoktu. Östrojen kullanan her iki grupta da, hastaların % 95'i TAH+BSO geçirmişlerdi. Postmenapozal dönemde ve östrojen kullanılmayan grupta TAH+BSO oranı % 50 idi. Olguların yaş, menopoz yılı, boy, kilo, VKİ (Vücut-kütle indeksi, $\text{ağırlık boy}^2 \times 1000$), alışkanlıkları ve histerektomi geçirip geçirmediikleri Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I: Hastaların yaş, menopoz süresi, boy, kilo, VKİ, alışkanlık, TAH-BSO durumları.

	1. Grup (oral)	2. Grup (TD)	3. Grup (K)	4. Grup (K)
Yaş	44.16 ± 6.71	44.36 ± 5.98	51 ± 7.41	43 ± 4.9
Menopoz süresi (ay)	28.74 ± 20.55	24.43 ± 16.76	57.88 ± 36.49	-
Boy (cm)	160.68 ± 4.16	162.52 ± 3.88	161 ± 2.41	162.2 ± 4.13
Ağırlık (kg)	65.63 ± 6.95	60.62 ± 9.38	63.48 ± 9.26	68.4 ± 8.85
VKİ	25.50 ± 3.30	23.000 ± 3.87	24.52 ± 3.76	25.33 ± 3.16
Sigara	2/20	4/20	0/20	1/20
TAH+BSO	19/20	19/20	10/20	-

Oral östrojen kullanan grupta (1. grup) kemik mineral dansiteleri, transdermal östrojen kullanan gruba (2. grup) ve östrojen kullanmayan postmenopozal gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($z = 3.06$, $p < 0.01$ ve $z = 5.22$, $p < 0.001$). Oral östrojen alanlardaki kemik mineral dansiteleri ise premenopozal dönemdeki hastalardan istatistiksel olarak farklı değildi ($z = -1.00$, $p = 0.31$). Transdermal östrojen kullananlarda kemik mineral dansiteleri postmenopozal dönemde hiç östrojen kullanmayan hastalardan anlamlı derecede yüksekti ($z = 4.99$, $p < 0.001$). Yine transdermal östrojen kullanan hastalar premenopozal dönemdeki hastalarla karşılaştırıldığında kemik mineral dansitelerinin çok anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($z = 4.99$, $p < 0.001$). Postmenopozal dönemdeki östrojen kullanmayan hastaların, östrojen kullananlar (oral ve transdermal) ve premenopozal dönemde olan hastalara göre çok anlamlı derecede kemik mineral dansiteleri düşüktü ($z = 5.22$, $p < 0.001$, $z = 4.99$, $p < 0.001$). Kemik mineral dansitelerinin HÜ ve mg/cm³ cinsinden değerleri ve serum E2 değerleri Tablo II'de görülmektedir.

Tablo II: Hastaların kemik mineral dansiteleri.

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
KMD-HÜ	206.95 ± 36.46	173.45 ± 27.27	110.27 ± 30.35	228.2 ± 27.08
KMD-mg/cm ³	332.95 ±	300.82 ± 28.57	234 ± 29.28	354.2 ± 27.08
E2	79.12 ± 22.63	53.89 ± 21.51	24.16 ± 14.31	-

Postmenopozal dönemdeki oral östrojen kullanan olguların serum E_2 değerleri postmenopozal dönemde transdermal östrojen kullanan ve kullanmayan gruplardan anlamlı derecede yüksek bulundu ($z = 3.15$, $p < 0.01$ ve $z = 4.96$, $p < 0.001$). Transdermal östrojen kullanan olgular ile postmenopozal dönemde hiç ilaç kullanmayan olgular karşılaştırıldığında, serum E_2 değerlerinin transdermal östrojen kullanan olgularda yine anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($z = 3.91$, $p < 0.001$).

TARTIŞMA

Nüfusun giderek yaşlandığı dünyamızda osteoporozla bağlı kırıklar ciddi bir sağlık sorunu olmaktadır. A.B.D.'de 65 yaşın üzerindeki kişi sayısı 1988-2050 yılları arasında 67 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Şu an için A.B.D.'de osteoporozla bağlı kırık olgularının yılda 1.2 milyona ulaştığı söylenmektedir (1). Menopozu izleyen 10 yıl içerisinde kemik kaybının % 75 veya daha fazlası yaşanmadan çok östrojen eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. 65 yaşın üzerindeki postmenopozal kadınların 1/3'ünde vertebra kırığı gözlenmiştir (1, 5). Kalça kırıkları beklenen yaşam süresinde % 5-20 azalmaya neden olur. Bunun en az 1/3'ünü osteoporozla bağlı kırıklar oluşturur. Bu da yılda 7-10 milyar dolarlık bir ekonomik kayıp demektir (6). Görüldüğü gibi, osteoporozla bağlı kırıkların ekonomik yükü oldukça yüksektir.

Menopoz sonrası dönemde östrojen replasman tedavisiyle vazomotor semptomların azaltılmasına ve genital rahatsızlıkların hafifletilmesine ek olarak kardiovasküler sistem hastalıklarından ve osteoporozla bağlı kırıklardan korunma da sağlanabilmektedir. Çok sayıdaki çalışma östrojen replasman tedavisinin kemik mineral kaybını geciktirdiğini göstermiştir (7, 8). Östrojen tedavisinin kesilmesiyle kemik mineral kaybı hızla artmaktadır. Bu nedenle östrojen replasman tedavisi en az 10 yıl süreli olmalıdır (9).

Bizim yaptığımız bu çalışmada da östrojen replasman tedavisinin kemik mineral dansitesini korumada oldukça başarılı olduğu görülmüştür. Ancak transdermal yolla kullanılan preparatlar hiç östrojen kullanmayan gruptan daha yüksek serum E_2 düzeyleri ve kemik mineral dansiteleri sağlamış olmasına karşın, oral kullanıma göre E_2 seviyelerini yükseltmede ve kemik mineral dansitelerini korumada daha az etkili olmuştur. En yüksek serum E_2 seviyelerine oral östrojen alan grupta ulaşılmıştır (ortalama 79.12 ± 22.63). Transdermal östrojen kullananlarda ise

E_2 değerleri 53.89 ± 21.51 gibi daha düşük düzeylerde dir. Hiç östrojen replasmanı yapılmayan grupta ise bu değer 24.16 ± 14.31 olarak bulunmuştur. Postmenopozal dönemde olan ve hiç östrojen kullanmayan hastalarda grafik 2'de görüldüğü gibi E_2 değerleri diğer östrojen kullanan gruplara göre oldukça düşüktür hatta E_2 değeri 1 olan hastalar dahi bulunmaktadır.

Peacock ve Selby (10) yaptıkları çalışmalarda serum E_2 düzeylerinin 50-100 pg/ml olması halinde kemik dokusunda yapım-yıkım döngüsünün azalacağı ve böylece östrojen replasman tedavisinin başarılı olup, sonuçta da osteoporozun azaltılmasına faydalı olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda hem transdermal, hem de oral östrojen kullanımı ile bu serum E_2 düzeylerinin elde edilebileceğini östrojen hem de oral östrojen kullanımı ile ulaşılabileceğini göstermiş bulunuyoruz. Ancak transdermal östrojen (Estraderm TTS 50 µg/gün) kullandığımız grupta serum E_2 düzeylerinin ortalama 53.89 ± 21.51 pg/ml seviyelerinde olmasına karşın bu grupta en yüksek değer 87.9 pg/ml iken en düşük değer 19.91 pg/ml bulunmuştur. Olguların % 45'inde ise E_2 değerleri 50 pg/ml'nin altında bulunmuştur. Median değer ise 54.10 pg/ml'dir.

Çalışmamızda kemik mineral dansiteleri ile E_2 değerleri arasında bulduğumuz ilişki, literatürle benzerlik göstermektedir (10). Postmenopozal dönemdeki hastaların kemik mineral dansitelerini, premenopozal dönem kontrol grubundaki hastaların kemik mineral dansiteleriyle karşılaştırdığımızda oral östrojen alan hastaların kemik mineral dansiteleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bu bulgu oral estrojen tedavisi ile kemik mineral dansitesinin iyi korunduğunu göstermektedir. Oysa, transdermal östrojen kullanan gruptaki hastaların kemik mineral dansiteleri bu iki gruba göre düşük düzeylerdeydi. Toplumumuzda transdermal uygulama, kemik mineral dansitesini korumada istenen ölçüye ulaşamamıştır. Hiç östrojen kullanmayan grup ise, ortalama 110.27 ± 30.35 HÜ ve 234 ± 29.85 mg/cm³ kemik mineral dansite değerleriyle tüm gruplar içerisinde çok anlamlı derecede en düşük değerlere sahiptir.

Judd 1990 yılında yaptığı çalışmada oral 0.625 mg konjuge östrojen, pallet, perkutan ve transdermal (50 µg/gün) uygulamasının aynı etkiye sahip olduğunu bildirmektedir (11). Yaptığımız çalışmada transdermal östrojen kullandığımız grupta oral östrojen kullanan gruptaki kadar başarı elde edilememiştir. Bunun çeşitli nedenleri olabilir. Transdermal östrojen kullanımı, ülkemizde oldukça yenidir. Kullanımı haftada iki de-

fa uygulanan 3 günlük yapıştırma bantları şeklindedir. Eğer kullanımda gecikmeler olursa östrojen kan seviyeleri hızla düşmektedir. Düşüncemiz hastaların bu preparatları kullanırken zorlanmış olabileceğidir. Aynı zamanda, bizim hastalarımızın % 80'i TAH + BSO geçirmiş hastalardan oluşmaktadır. Bilindiği gibi, BSO sonrası östrojen seviyeleri hızla düşürken, doğal menopoz sonrası ise kan östrojen seviyeleri azalarak düşmektedir. Bu nedenle, 50 µg/gün transdermal östrojenler yetersiz kalmış olabilir. Diğer taraftan 100 µg/günlük yapıştırma bantlarının kullanılması halinde transdermal östrojenlerin daha etkin olacağı düşünülebilir.

Yaşam standartlarının değişmesi ile insan ömrü uzamıştır. Günümüzde, kadın yaşamının 1/3'ünü postmenopozal dönem oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar aynı yaşlar arasındaki kontrol gruplarına oranla hormon replasman tedavisi uygulanan kadınların yaşam kalitesinin arttığını göstermektedir. Menopoz yıllarında görülen osteoporozun engellenmesinde östrojenin en etkili faktör olduğu görüşü yaygındır. Östrojen replasman tedavisiyle sadece postmenopozal yaşamın kalitesinin yükselmediği, aynı zamanda yaşam süresinin de uzadığı önü sürülmektedir. Ancak, hormon replasman tedavisi hala istenilen ölçülerde kullanılmamaktadır (12).

Kadın yaşamının 1/3'ünü oluşturan postmenopozal dönemin kalitesini yükseltmek bizim görevimizdir. Hastalara kanser olacak korkusuyla östrojen vermemekle aslında onların yaşamını hem kalite hemde süre olarak azaltmaktayız. Çünkü, östrojen eksikliğine bağlı ortaya çıkabilecek kardiovasküler sorunlar ve osteoporozla bağlı kırıklar hastanın yaşamını çok daha fazla tehdit etmektedir. Görüşümüz postmenopozal dönemde, kontrendikasyon yoksa, bütün kadınlara östrojen replasman tedavisi uygulanmasıdır. Bu uygulama tercihan oral yolla kullanılan östrojenler olmalıdır. Bu tedavi, transdermal tedaviye göre hem daha etkin, hem de ekonomiktir. Östrojen kullanımının kontrendike olduğu durumlarda, kemik mineral dansitelerini korumak için mutlaka başka ilaçlar kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Melton LJ I.I.I.: *Epidemiology of fractures*. In Riggs BL, Melton LJ III (eds) *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management*, pp 133-1564. New York: Raven Press, 1988.

2. Eriksen E.F., Colvard D.S., Berg N.J., et al.: *Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells*. Science 241: 84-86, 1988.
3. Genant H.K., Gluer C.C., Steiger P., Faulkner K.G.: "Quantitative Computed Tomography for Assessment of Osteoporosis." in Moss AA, Gamsu G, Genant HK (eds) *Computed Tomography of the Body with MRI*. Second Edition. W.B. Saunders Co. Vol 2, Ch. 13, pp 523-549, 1992.
4. Lang P., Steiger P., Faulkner K., et al.: *Osteoporosis Current Techniques and Recent Development in Quantitative Bone Densitometry*. Radiol Clin North Am 29: 49-76, 1991.
5. Jensen G.F., Christiansen C., Boesen J., Hegedüs V., Transbol I.: *Epidemiology of postmenopausal spinal and long bone fractures: A unifying approach to postmenopausal osteoporosis*. Clin Orth Related Res 166: 75-81, 1982.
6. Phillips S., Fox N., Jacobs J., Wright W.E.: *The direct medical costs of osteoporosis for American women aged 45 and older*. Bone 9: 271-279, 1986.
7. Riggs B.L., Melton LJ I.I.I.: *The prevention and treatment of osteoporosis*. New Eng J Med 327: 27-32, 1992.
8. Gamett T., Stud J., Watson N., Savvas M., Leather A.: *The effects of plasma estradiol levels on increases in vertebral and femoral bone density following therapy with estradiol and estradiol with testosterone implants*. Obstet Gynecol 79: 968-972, 1992.
9. Kiel D.P., Felson D.T., Anderson J.J., Wilson P.W.F., Moskowitz M.A.: *Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: The Framingham Study*. New Eng J Med 317: 1169-1174, 1987.
10. Peacock M., Selby P.: *The effect of transdermal oestrogen on bone, calcium regulating hormones and liver in postmenopausal women*. Clin Endocr 25: 543-547, 1986.
11. Judd H.: *Efficiency of transdermal estradiol*. Am J Obstet Gynecol 156: 1326-1331, 1987.
12. Samsioe G.: *Introduction to steroids in the menopause*. Am J Obstet Gynecol 166: 1980-1986, 1992.